

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/032903 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/16**,  
31/513

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011205

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Oktober 2003 (09.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 47 037.5 9. Oktober 2002 (09.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **ABBOTT GMBH & CO. KG** [DE/DE];  
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ROSENBERG, Jörg**  
[DE/DE]; Bruchstr. 29, 67158 Ellerstadt (DE). **BERNDL,**  
**Gunther** [DE/DE]; Am Dörrling 7, 67273 Herxheim (DE).  
**MÄGERLEIN, Markus** [DE/DE]; Eichendorffstrasse 8,  
68167 Mannheim (DE).

(74) Anwälte: **KINZEBACH, Werner** usw.; Reitstötter,  
Kinzebach & Partner (GbR), Sternwartstrasse 4, 81679  
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SOLID GALENIC FORMULATIONS USING A CROSSLINKED NON-THERMO-  
PLASTIC CARRIER

(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON FESTEN DOSIERUNGSFORMEN UNTER VERWENDUNG EINES VERNETZTEN  
NICHT-THERMOPLASTISCHEN TRÄGERS

(57) Abstract: The invention concerns a method for producing solid galenic formulations which consists in: forming a processable  
paste comprising a) 50 to 99.4 wt. % of at least one non-thermoplastic carrier, b) 0.5 to 30 wt. % of at least an adjuvant selected  
among thermoplastic polymers, lipids, sugar alcohols and solubilizing agents, c) 0.1 to 49.5 wt. % of at least one active principle, at  
a temperature not less than the softening temperature of the adjuvant but rising to at least 70 °C; then in cooling the resulting paste.  
Said solid galenic formulations quickly disintegrate in an aqueous medium.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung fester Dosierungsformen, bei dem man eine formbare  
Masse, die a) 50 bis 99,4 Gew.-% wenigstens eines nicht-thermoplastischen Trägers, b) 0,5 bis 30 Gew.-% wenigstens eines unter  
thermoplastischen Polymeren, Lipiden, Zuckeralkoholen, Zuckeralkoholderivaten und Solubilisatoren ausgewählten Adjuvans und  
c) 0,1 bis 49,5 Gew.-% wenigstens eines Wirkstoffs umfasst, bei einer Temperatur bei 10 oder oberhalb des Erweichungspunkts  
des Adjuvans, mindestens jedoch 70 °C, bildet und anschließend abkühlt. Die Dosierungsformen zerfallen in wässriger Umgebung  
rasch.

WO 2004/032903 A2

Herstellung von festen Dosierungsformen unter Verwendung eines vernetzten nicht-thermoplastischen Trägers

## Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von rasch freisetzenden festen Dosierungsformen.

Die Herstellung fester Dosierungsformen durch Schmelzextrusion, d. h. ein Verfahren, bei dem man eine Schmelze aus einem polymeren Bindemittel und einem Wirkstoff extrudiert und den extrudierten Strang zu der gewünschten Arzneiform formt, ist bekannt, siehe z. B. EP-A 240 904, EP-A 240 906, EP-A 337 256 und EP-A 358 105. Dieses Verfahren gestattet die Zubereitung schwerlöslicher Wirkstoffe in Form fester Lösungen. In den festen Lösungen liegt der Wirkstoff in amorpher Form vor und kann daher leichter resorbiert werden als der kristalline Wirkstoff. Allerdings erfolgt die Auflösung der Dosierungsform und die Freisetzung des Wirkstoffs nur an der Oberfläche der Dosierungsform. In vielen Fällen ist jedoch ein rascher Zerfall der Dosierungsform erwünscht.

Die EP-B 0078430 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von schnell freisetzenden Arzneizubereitungen, die Dihydropyridin, Polyvinylpyrrolidon und unlösliche Trägerstoffe wie vernetztes Polyvinylpyrrolidon enthalten, wobei man den Wirkstoff und das Polyvinylpyrrolidon in einem organischen Lösungsmittel löst und die Lösung mit dem Trägerstoff granuliert. Dieses Verfahren kann allerdings nicht ohne Weiteres auf andere schwerlösliche Wirkstoffe übertragen werden, da nicht für alle Wirkstoffe ein geeignetes physiologisch verträgliches Lösungsmittel existiert und/oder eine vollständige Entfernung des Lösungsmittels nicht oder nur mit Mühe gelingt.

Die GB 2 153 676 schlägt vor, wasserunlösliche Polymere wie vernetztes Polyvinylpyrrolidon mit einem Wirkstoff zu beladen, indem man das Polymer mit dem Wirkstoff mischt und auf den Schmelzpunkt des Wirkstoffs erwärmt. Dieses Vorgehen hat den

Nachteil, dass sich viele Wirkstoffe nicht unzersetzt schmelzen lassen.

Gemäß der EP-A 0 446 753 werden vernetzte Polymere mit einem  
5 Wirkstoff beladen, indem man das Polymer mit einer Lösung des Wirkstoffs behandelt oder das Polymer und den Wirkstoff unter hohem Energieeintrag vermahlt. Das Verfahren hat den Nachteil, dass es nicht kontinuierlich durchgeführt werden kann.

10 Die DE-A 44 13 350 beschreibt Retard-Matrixpellets, die aus einem Wirkstoff, 5 bis 50 Gew.-% eines wasserunlöslichen Polymers wie Ethylcellulose, 5 bis 45 Gew.-% einer lipophilen Komponente, 3 bis 40 Gew.-% eines Gelbildners wie Hydroxypropyl-  
15 cellulose sowie gegebenenfalls Formulierungshilfsmitteln bestehen. Die Herstellung der Retard-Matrixpellets kann durch Schmelzextrusion erfolgen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, ein universell anwendbares Verfahren anzugeben, das die Herstellung von Dosie-  
20 rungsformen mit rascher Freisetzung insbesondere schwerlöslicher Wirkstoffe ohne das Erfordernis der Verwendung organischer Lösungsmittel oder des Aufschmelzens des Wirkstoffs erlaubt.

25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung fester Dosierungsformen, bei dem man eine formbare Masse, die

a) 50 bis 99,4 Gew.-%, vorzugsweise 60 bis 80 Gew.-%, wenigstens  
30 eines vernetzten nicht-thermoplastischen Trägers,

b) 0,5 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 20 Gew.-%, wenigstens eines unter thermoplastischen Polymeren, Lipiden, Zuckeralkoholen, Zuckeralkoholderivaten und Solubilisatoren ausge-  
35 wählten Adjuvans und

c) 0,1 bis 49,5 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 25 Gew.-%, wenigstens eines Wirkstoffs

umfasst, bei einer Temperatur bei oder oberhalb des Erweichungspunkts des Adjuvans, mindestens jedoch 70 °C, vorzugsweise 100 bis 180 °C, bildet und anschließend abkühlt.

5

In bevorzugten Ausführungsformen umfasst die Masse

a) 50 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 60 bis 80 Gew.-%, wenigstens eines vernetzten nicht-thermoplastischen Trägers,

10

b1) 5 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 7 bis 15 Gew.-%, wenigstens eines thermoplastischen Polymers,

15

b2) 0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-%, wenigstens eines Solubilisators,

c) 0,1 bis 45,5 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 25 Gew.-%, wenigstens eines Wirkstoffs.

20 Der vernetzte nicht-thermoplastische Träger wirkt als Sprengmittel, das einen raschen Zerfall der Dosierungsform in einer wässrigen Umgebung wie Magensaft bewirkt. Überraschenderweise gelingt die Herstellung der Dosierungsformen, die einen überwiegenden Anteil eines vernetzten nicht-thermoplastischen Trägers enthalten, in Abwesenheit von Lösungsmitteln durch ein der  
25 Schmelzextrusion ähnliches Verfahren, wenn bestimmte Adjuvantien mitverwendet werden. Unter "Adjuvans" oder "Adjuvantien" werden Hilfsstoffe verstanden, die in der Dosierungsform verbleiben und nicht lediglich im Zuge der Herstellung zugesetzt  
30 und in einem späteren Bearbeitungsschritt wieder entfernt werden.

Unter Dosierungsformen sind alle Formen zu verstehen, die zur Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur oralen Verabreichung, Pflanzenbehandlungsmittel, Futtermittel und Nahrungsergänzungsmittel geeignet sind. Dazu gehören beispielsweise  
35 Tabletten jeglicher Form, Pellets oder Granulate.

Der vernetzte nicht-thermoplastische Träger ist ein natürliches, halbsynthetisches oder vollsynthetisches Polymer, das bis zu einem solchen Vernetzungsgrad vernetzt ist, dass es keine thermoplastischen Eigenschaften aufweist. Es ist in der Regel wasserunlöslich aber wasserquellbar. Vorzugsweise ist der nicht-thermoplastische Träger unter vernetztem Polyvinylpyrrolidon und vernetzter Natriumcarboxymethylcellulose ausgewählt. Vernetztes Polyvinylpyrrolidon ist am meisten bevorzugt. Geeignete Produkte sind z. B. in der US Pharmakopöie (USP NF) beschrieben.

Neben dem Wirkstoff und dem vernetzten nicht-thermoplastischen Träger setzt man im erfindungsgemäßen Verfahren wenigstens ein unter thermoplastischen Polymeren, Lipiden, Zuckeralkoholen, Zuckeralkoholderivaten und Solubilisatoren ausgewähltes Adjuvans ein.

Geeignete thermoplastische Polymere sind beispielsweise Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat oder Vinylpropionat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Polyethylenglykole, Alkylcellulosen, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Celluloseester wie Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS). Davon sind Homo- oder Copolymere von Vinylpyrrolidon besonders bevorzugt, z. B. Polyvinylpyrrolidon mit K-Werten nach Fikentscher von 12 bis 100, vorzugsweise 17 bis 30, oder Copolymere von 30 bis 70 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon (VP) und 70 bis 30 Gew.-% Vinylacetat (VA), wie z. B. ein Copolymer aus 60 Gew.-% VP und 40 Gew.-% VA.

Die thermoplastischen Polymere weisen vorzugsweise eine Erweichungstemperatur von 60 bis 180 °C, insbesondere 70 bis 130 °C auf.

- 5 Geeignete Zuckeralkohole sind Sorbit, Xylit, Mannit, Maltitol;  
ein geeignetes Zuckeralkoholderivat ist Isomalt.

Geeignete Lipide sind Fettsäuren, wie Stearinsäure; Fettalkohole, wie Cetyl- oder Stearylalkohol; Fette, wie tierische oder pflanzliche Fette; Wachse, wie Carnaubawachs; oder Mono- und/oder Diglyceride oder Phosphatide, insbesondere Lecithin. Die Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von wenigstens 50°C. Bevorzugt sind Triglyceride der C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäuren.

- 15 Unter Solubilisatoren werden pharmazeutisch verträgliche, nichtionische oberflächenaktive Verbindungen verstanden. Zu den geeigneten Solubilisatoren zählen Sorbitanfettsäureester, polyalkoxylierte Fettsäureester, wie z. B. polyalkoxylierte Glyceride, polyalkoxylierte Sorbitanfettsäureester oder Fettsäureester von Polyalkylenglykolen; oder polyalkoxylierte Ether von Fettalkoholen. Eine Fettsäurekette in diesen Verbindungen umfasst in der Regel 8 bis 22 Kohlenstoffatome. Die Polyalkylenoxid-Blöcke umfassen pro Molekül durchschnittlich 4 bis 50 Alkylenox-  
25 xideinheiten, vorzugsweise Ethylenoxideinheiten.

Geeignete Sorbitanfettsäureester sind Sorbitanmonolaurat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonostearat, Sorbitanmonooleat, Sorbitantristearat, Sorbitantrioleat, Sorbitanmonostearat, Sorbitanmonolaurat oder Sorbitanmonooleat.

Geeignete polyalkoxylierte Sorbitanfettsäureester sind beispielsweise Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat, Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat, Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat, Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat, Polyoxyethy-

len(4)sorbitanmonolaurat oder Polyoxyethylen(4)sorbitanmonooleat.

Geeignete polyalkoxylierte Glyceride werden z. B. durch Alkoxylierung von natürlichen oder hydrierten Glyceriden bzw. durch Umesterung von natürlichen oder hydrierten Glyceriden mit Polyalkylenglykolen erhalten. Handelsübliche Beispiele sind Polyoxyethylenglycerolricinoleat-35, Polyoxyethylenglycerol-trihydroxystearat-40 (Cremophor® RH40, BASF AG) sowie polyalkoxylierte Glyceride wie sie unter den Handelsnamen Gelucire® und Labrafil® von Gattefosse erhältlich sind, z. B. Gelucire® 44/14 (Lauroyl-Macrogol-32-glyceride, hergestellt durch Umesterung von hydriertem Palmkernöl mit PEG 1500), Gelucire® 50/13 (Stearoyl-Macrogol-32-glyceride, hergestellt durch Umesterung von hydriertem Palmöl mit PEG 1500) oder Labrafil M1944 CS (Oleoyle-Macrogol-6-glyceride, hergestellt durch Umesterung von Aprikosenkernöl mit PEG 300).

Ein geeigneter Fettsäureester von Polyalkylenglykolen ist z. B. PEG-660-Hydroxystearinsäure (Polyglykolester der 12-Hydroxystearinsäure (70 mol-%) mit 30 mol-% Ethylenglykol).

Geeignete polyalkoxylierte Ether von Fettalkoholen sind z. B. Macrogol-6-Cetylstearylether oder Macrogol-25-Cetylstearylether

Daneben können übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 20 Gew.-%, bezogen auf die Dosierungsform, betragen kann, mitverwendet werden. Hierzu zählen:

Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Lactose, Cellulose, Silikate oder Kieselsäure,

Schmiermittel, wie Magnesium- und Calciumstearat, Natriumstearylfumarat,

Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft,

Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

5 Unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer erwünschten physiologischen Wirkung auf den menschlichen oder tierischen Körper oder Pflanzen zu verstehen. Es handelt sich insbesondere um pharmazeutische Wirkstoffe. Die Wirkstoff-  
menge pro Dosisseinheit kann in weiten Grenzen variieren. Sie  
10 wird in der Regel so gewählt, dass sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreicht. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und  
15 B<sub>12</sub> sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Pantothensäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoessäure, myo-Inosit und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe,  
20 pe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika und Proteine. Zu Pflanzenbehandlungsmitteln zählen z. B. Vinclozolin, Epoxiconazol und Quinmerac.

25 Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Albrazolam, Alfalcicidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin,  
30 Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoessäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin,  
35 Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol,

Chlorhexidin, Chlor-pheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävulansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyron, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxycyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenofibrinsäure, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Gingko Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Insulin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -Kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifyllin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Promocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxyphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Re-

serpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinsäure, Zidovudin.

10

Das Verfahren eignet sich besonders für Wirkstoffe mit einer Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 1 mg/ml. Solche Wirkstoffe werden gemäß USP XXII, S. 8, auch als kaum löslich oder praktisch unlöslich bezeichnet.

15

Zur Herstellung der festen Dosierungsformen wird bei einer erhöhten Temperatur, d. h. einer Temperatur bei oder oberhalb des Erweichungspunkts des Adjuvans, mindestens jedoch 70 °C, eine formbare kohäsive Masse aus den Komponenten hergestellt, die anschließend, gegebenenfalls nach einem Formgebungsschritt, abgekühlt wird. Vorzugsweise beträgt die Zeitspanne, über die die Komponenten der erhöhten Temperatur ausgesetzt sind, für jede der Komponenten weniger als 5 Minuten, insbesondere weniger als 3 Minuten.

25

Das Vermischen der Komponenten und die Bildung der formbaren Masse können auf unterschiedliche Weise erfolgen. Das Vermischen kann vor, während und/oder nach dem Erwärmen einzelner oder aller Komponenten der Masse erfolgen, wobei es jedoch nicht zweckmäßig ist, den vernetzten nicht-thermoplastischen Träger in Abwesenheit der thermoplastischen Komponenten der Masse zu erwärmen. Beispielsweise können die Komponenten zuerst vermischt und dann zur Bildung der formbaren Masse erwärmt werden. Sie können aber auch gleichzeitig vermischt und erwärmt werden. Häufig erfolgt noch eine Homogenisierung der formbaren Masse, um eine hochdisperse Verteilung des Wirkstoffes zu erhalten. Bei empfindlichen Wirkstoffen schmilzt man vorzugsweise

35

zunächst das bzw. die Adjuvantien in Gegenwart des nicht-thermoplastischen Trägers auf und mischt dann den Wirkstoff zu.

Das Erwärmen erfolgt in einer für diesen Zweck üblichen Vorrichtung. Besonders geeignet sind beheizbare Extruder oder Kne-  
5 ter, wie Misch-Knetreaktoren (z. B. ORP, CRP, AP, DTB der Firma List oder Reactotherm der Firma Krauss-Maffei oder Ko-Kneter der Fa. Buss), Doppelmuldenkneter (Trogmischer) und Stempelkneter (Innenmischer) oder Rotor/Stator-Systeme (z. B. Dispax der  
10 Firma IKA). Die Verweildauer der Masse im Extruder beträgt vorzugsweise weniger als 5 Minuten, insbesondere weniger als 3 Minuten.

Als Extruder kann man Einschneckenmaschinen, kämmende Schne-  
15 ckenmaschinen oder auch Mehrwelleextruder, insbesondere Zweischnecken-Extruder, gleichsinnig oder gegensinnig drehend und gegebenenfalls mit Knetscheiben ausgerüstet, einsetzen. Besonders bevorzugt sind Doppelschneckenextruder der ZSK-Baureihe von Werner u. Pfeleiderer.

20 Das Beschicken des Extruders bzw. Kneters erfolgt je nach deren Konzeption kontinuierlich oder diskontinuierlich in üblicher Weise. Pulverförmige Komponenten können im freien Zulauf, z. B. über eine Differentialdosierwaage eingeführt werden. Plastische  
25 Massen können direkt aus einem Extruder eingespeist oder über eine Zahnradpumpe, die insbesondere bei hohen Viskositäten und hohen Drücken von Vorteil ist, zugespeist werden. Flüssige Medien können über ein geeignetes Pumpenaggregat zudosiert werden.

30 Die erhaltene Masse ist teigig bis pastös. Sie wird in der Regel einer Formgebung unterzogen. Dabei kann eine Vielzahl von Formen, je nach Werkzeug und Art der Formung, erzeugt werden. Beispielsweise lässt sich bei Verwendung eines Extruders der  
35 extrudierte Strang zwischen einem Band und einer Walze, zwischen zwei Bändern oder zwischen zwei Walzen, wie in der EP-A-358 105 beschrieben, oder durch Kalandrierung in einem Kalandrier mit zwei Formwalzen, siehe beispielsweise EP-A-240 904, formen.

Durch Extrusion und Heiß- oder Kaltabschlag des Stranges können beispielsweise kleinteilige Granulate erhalten werden. Die erkalteten Massen können anschließend auch zu Pulver gemahlen und dann in üblicher Weise zu Tabletten verpresst werden. Hierbei  
5 können Tablettierhilfsmittel wie kolloidale Kieselsäure, Calciumhydrogenphosphat, Lactose, mikrokristalline Cellulose, Stärke oder Magnesiumstearat mitverwendet werden.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher ver-  
10 anschaulicht.

### Beispiele

#### Beispiel 1

15 Ein Gemisch von 20,83 Gew.-% Wirkstoff (Lopinavir), 68,17 Gew.-% vernetztem Polyvinylpyrrolidon (Kollidon CL), 7,00 Gew.-% Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40 (Cremophor® RH-40) und 1,00 Gew.-% Aerosil 200 wurde in einem Doppelschnecken-Extruder  
20 (18 mm Schneckendurchmesser) bei einer Materialtemperatur von 120 °C verarbeitet. Das Cremophor® RH-40 war zuvor bei Raumtemperatur mit dem pulverförmigen Kollidon CL unter Rühren bzw. Kneten zu einem rieselfähigen Granulat vermischt worden, dem dann der Wirkstoff und das Aerosil 200 beigemischt wurden. Über  
25 eine Dosierwaage wurden 1,5 kg/h dieses Gemisches in den Extruder dosiert. Aus dem Extruder-Kopf trat eine heiße formbare Masse in Gestalt eines weißen Strang-Extrudats aus, das nach dem Abkühlen erhärtete. Die erkalteten Extrudat-Stränge (mit einer Dicke von etwa 10 mm) zerfielen in Wasser in wenigen Mi-  
30 nuten.

#### Beispiel 2

Stücke des in Beispiel 1 erhaltenen Extrudats wurden in einer  
35 Labormühle (Fa. Retsch) gemahlen und nach Zugabe von 12 Gew.-% Calciumhydrogenphosphat und 1 Gew.-% Aerosil 200 (kolloidale Kieselsäure) auf einer Exzenterpresse (Fette E 1) zu Oblong-Tabletten verpresst. Die Tabletten zeigten im Zerfallstest (ge-

mäß DAB) in 0,1 M Salzsäure bei 37 °C eine Zerfallszeit von wenigen Minuten.

### Beispiel 3 (Vergleichsbeispiel)

5

Beispiel 1 wurde wiederholt, wobei jedoch ein Copolymer aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat (Kollidon VA-64) anstelle von Kollidon CL verwendet wurde. Aus dem Extruderkopf trat ein durchscheinender Schmelzestrang aus, der nach dem Ankülen eine harte spröde Masse bildete. Die Extrudat-Stränge lösten sich in Wasser erst nach mehreren Stunden auf.

### Beispiel 4 (Vergleichsbeispiel)

15 Stücke des in Beispiel 3 erhaltenen Extrudats wurden analog zu Beispiel 2 gemahlen und mit den angegebenen Hilfstoffen zu Oblong-Tabletten verpresst. Die Zerfallszeit der Tabletten im Zerfallstest (gemäß DAB) betrug mehr als 3 Stunden.

20 Beispiel 5

Analog zu Beispiel 1 wurde ein Gemisch aus 20,83 Gew.-% Wirkstoff (Lopinavir), 61,17 Gew.-% vernetztem Polyvinylpyrrolidon (Kollidon CL), 10,00 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer 60/40 (Kollidon VA-64), 7,00 Gew.-% Cremophor RH-40 und 1,00 Gew.-% Aerosil 200 verarbeitet. Aus dem Extruder-Kopf trat eine heiße formbare Masse in Gestalt eines weißen Strang-Extrudats aus, das nach dem Abkühlen erhärtete. Die erkalteten Extrudat-Stränge zerfielen in Wasser in wenigen Minuten.

30

### Beispiel 6

Analog zu Beispiel 1 wurde ein Gemisch aus 20,83 Gew.-% Wirkstoff (Lopinavir), 51,17 Gew.-% vernetztem Polyvinylpyrrolidon (Kollidon CL), 20,00 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer 60/40 (Kollidon VA-64), 7,00 Gew.-% Cremophor RH-40 und 1,00 Gew.-% Aerosil 200 verarbeitet. Aus dem Extruder-Kopf trat eine heiße formbare Masse in Gestalt eines weiß-gelblichen

Strang-Extrudats aus, das nach dem Abkühlen erhärtete. Die erkalteten Extrudat-Stränge zerfielen in Wasser in wenigen Minuten.

#### 5 Beispiel 7

Analog zu Beispiel 1 wurde ein Gemisch aus 20,83 Gew.-% Wirkstoff (Lopinavir), 61,17 Gew.-% vernetztem Polyvinylpyrrolidon (Kollidon CL), 10,00 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon/ Vinylacetat-  
10 Copolymer 60/40 (Kollidon VA-64), 7,00 Gew.-% Sorbitanmonopalmitat (Span 40) und 1,00 Gew.- Aerosil 200  
verarbeitet. Aus dem Extruder-Kopf trat eine heiße formbare Masse in Gestalt eines weiß-gelblichen Strang-Extrudats aus,  
das nach dem Abkühlen erhärtete. Die erkalteten Extrudat-  
15 Stränge zerfielen in Wasser in wenigen Minuten.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung fester Dosierungsformen, bei dem man eine formbare Masse, die

5

a) 50 bis 99,4 Gew.-% wenigstens eines vernetzten nicht-thermoplastischen Trägers,

b) 0,5 bis 30 Gew.-% wenigstens eines unter thermoplastischen Polymeren, Lipiden, Zuckeralkoholen, Zuckeralkoholderivaten und Solubilisatoren ausgewählten Adjuvans und

c) 0,1 bis 49,5 Gew.-% wenigstens eines Wirkstoffs umfasst, bei einer Temperatur bei oder oberhalb des Erweichungspunkts des Adjuvans, mindestens jedoch 70 °C, bildet und anschließend abkühlt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Masse umfasst

20

a) 50 bis 90 Gew.-% wenigstens eines vernetzten nicht-thermoplastischen Trägers,

b1) 5 bis 30 Gew.-% wenigstens eines thermoplastischen Polymers,

25

b2) 0,5 bis 20 Gew.-% wenigstens eines Solubilisators,

c) 0,1 bis 45,5 Gew.-% wenigstens eines Wirkstoffs.

30

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der vernetzte nicht-thermoplastische Träger ausgewählt ist unter vernetztem Polyvinylpyrrolidon und vernetzter Natriumcarboxymethylcellulose.

35

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das thermoplastische Polymer ein Homo- oder Copolymer von Vinylpyrrolidon ist.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Zuckeralkohol ausgewählt ist unter Sorbit, Xylit, Mannit, Maltitol und das Zuckeralkoholderivat Isomalt ist.
- 5 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Lipid ausgewählt ist unter Fettsäuren, Fettalkoholen, Fet-
- ten, Wachsen, Mono- und Diglyceriden und Phosphatiden.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
10 der Solubilisator ausgewählt ist unter Sorbitanfettsäureestern, polyalkoxylierten Fettsäureestern und polyalkoxylierten Ethern von Fettalkoholen.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
15 der Wirkstoff eine Löslichkeit in Wasser bei 25 °C von weniger als 1 mg/ml aufweist.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
man die abgekühlte Masse zerkleinert und zu der Dosierungsform  
20 verpresst.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/032903 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/16**,  
31/513

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011205

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Oktober 2003 (09.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 47 037.5 9. Oktober 2002 (09.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **ABBOTT GMBH & CO. KG** [DE/DE];  
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ROSENBERG, Jörg**  
[DE/DE]; Bruchstr. 29, 67158 Ellerstadt (DE). **BERNDL,**  
**Gunther** [DE/DE]; Am Dörrling 7, 67273 Herxheim (DE).  
**MÄGERLEIN, Markus** [DE/DE]; Eichendorffstrasse 8,  
68167 Mannheim (DE).

(74) Anwälte: **KINZEBACH, Werner** usw.; Reitstötter,  
Kinzebach & Partner (GbR), Sternwartstrasse 4, 81679  
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 11. November 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SOLID GALENIC FORMULATIONS USING A CROSSLINKED NON-THERMO-  
PLASTIC CARRIER

(54) Bezeichnung: HERSTELLUNG VON FESTEN DOSIERUNGSFORMEN UNTER VERWENDUNG EINES VERNETZTEN  
NICHT-THERMOPLASTISCHEN TRÄGERS

(57) Abstract: The invention concerns a method for producing solid galenic formulations which consists in: forming a processable paste comprising a) 50 to 99.4 wt. % of at least one non-thermoplastic carrier, b) 0.5 to 30 wt. % of at least an adjuvant selected among thermoplastic polymers, lipids, sugar alcohols and solubilizing agents, c) 0.1 to 49.5 wt. % of at least one active principle, at a temperature not less than the softening temperature of the adjuvant but rising to at least 70 °C; then in cooling the resulting paste. Said solid galenic formulations quickly disintegrate in an aqueous medium.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung fester Dosierungsformen, bei dem man eine formbare Masse, die a) 50 bis 99,4 Gew.-% wenigstens eines nicht-thermoplastischen Trägers, b) 0,5 bis 30 Gew.-% wenigstens eines unter thermoplastischen Polymeren, Lipiden, Zuckeralkoholen, Zuckeralkoholderivaten und Solubilisatoren ausgewählten Adjuvans und c) 0,1 bis 49,5 Gew.-% wenigstens eines Wirkstoffs umfasst, bei einer Temperatur bei 10 oder oberhalb des Erweichungspunkts des Adjuvans, mindestens jedoch 70 °C, bildet und anschließend abkühlt. Die Dosierungsformen zerfallen in wässriger Umgebung rasch.



WO 2004/032903 A3

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/16 A61K31/513

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| Y          | EP 0 960 620 A (RANBAXY LAB LTD)<br>1 December 1999 (1999-12-01)<br>example 6<br>---   | 1-8                   |
| Y          | US 2002/012706 A1 (STERGIOS PAMELA R ET<br>AL) 31 January 2002 (2002-01-31)<br>example 6<br>---  | 1-8                   |
| Y          | GB 1 442 951 A (CASSELLA FARBWERKE MAINKUR<br>AG) 21 July 1976 (1976-07-21)<br>examples 3,5<br>---   | 1-9                   |
| Y          | WO 01 78716 A (KINOSHITA YOSHIKO ;SHIMOJO<br>FUMIO (JP); HIROSE TAKEO (JP); OIKE ATS)<br>25 October 2001 (2001-10-25)<br>example 10<br>paragraph '0036!<br>----- | 1-9                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 2004

Date of mailing of the international search report

30/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sindel, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/11205

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-2, 8-9  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

**see supplemental sheet FURTHER INFORMATIONS PCT/ISA/210**

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

Continuation of Box I.2

## Claims 1-2 and 8-9

The current claims 1-2 and 8-9 relate to an inordinately large number of possible methods. In fact the number of variables is such that the claims are too unclear and too broadly worded (PCT Article 6) to allow a meaningful search to be carried out. The search was therefore directed to the claims that can be considered clear, namely claims 3-7.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11205

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0960620                                | A  | 01-12-1999          | AU 1979699 A               | 13-12-1999          |
|   |    |                     | BR 9910723 A               | 12-06-2001          |
|   |    |                     | CN 1237415 A ,C            | 08-12-1999          |
|   |    |                     | EP 0960620 A1              | 01-12-1999          |
|   |    |                     | WO 9961022 A1              | 02-12-1999          |
|   |    |                     | US 2002128293 A1           | 12-09-2002          |
|   |    |                     | ZA 9810765 A               | 06-08-1999          |
| US 2002012706                             | A1 | 31-01-2002          | US 6497905 B1              | 24-12-2002          |
|   |    |                     | AU 3900300 A               | 09-10-2000          |
|   |    |                     | BR 0009176 A               | 18-12-2001          |
|   |    |                     | CA 2362728 A1              | 28-09-2000          |
|   |    |                     | JP 2003531099 T            | 21-10-2003          |
|   |    |                     | WO 0056726 A1              | 28-09-2000          |
|   |    |                     | US 2002037324 A1           | 28-03-2002          |
|   |    |                     | CN 1379768 T               | 13-11-2002          |
|   |    |                     | EP 1163234 A1              | 19-12-2001          |
| GB 1442951                                | A  | 21-07-1976          | DE 2357503 A1              | 28-05-1975          |
|   |    |                     | AU 7537774 A               | 20-05-1976          |
|   |    |                     | BE 822320 A1               | 20-05-1975          |
|   |    |                     | DD 114753 A5               | 20-08-1975          |
|   |    |                     | DK 585974 A                | 14-07-1975          |
|   |    |                     | FI 327174 A                | 18-05-1975          |
|   |    |                     | FR 2251563 A1              | 13-06-1975          |
|   |    |                     | JP 50088216 A              | 15-07-1975          |
|   |    |                     | NL 7414678 A               | 21-05-1975          |
|   |    |                     | NO 744056 A                | 16-06-1975          |
|   |    |                     | SE 7414127 A               | 20-05-1975          |
|   |    |                     | ZA 7407334 A               | 31-12-1975          |
| WO 0178716                                | A  | 25-10-2001          | AU 4684701 A               | 30-10-2001          |
|   |    |                     | BR 0110310 A               | 18-02-2003          |
|   |    |                     | CA 2407063 A1              | 25-10-2001          |
|   |    |                     | EP 1275386 A1              | 15-01-2003          |
|   |    |                     | HU 0300429 A2              | 28-07-2003          |
|   |    |                     | WO 0178716 A1              | 25-10-2001          |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/16 A61K31/513

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| Y          | EP 0 960 620 A (RANBAXY LAB LTD)<br>1. Dezember 1999 (1999-12-01)<br>Beispiel 6  | 1-8                |
| Y          | US 2002/012706 A1 (STERGIOS PAMELA R ET AL)<br>31. Januar 2002 (2002-01-31)<br>Beispiel 6  | 1-8                |
| Y          | GB 1 442 951 A (CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AG)<br>21. Juli 1976 (1976-07-21)<br>Beispiele 3,5  | 1-9                |
| Y          | WO 01 78716 A (KINOSHITA YOSHIKO ; SHIMOJO FUMIO (JP); HIROSE TAKEO (JP); OIKE ATS)<br>25. Oktober 2001 (2001-10-25)<br>Beispiel 10<br>Absatz '0036! | 1-9                |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/03/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sindel, U

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-2, 8-9  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-2, 8-9

Die geltenden Patentansprüche 1-2 und 8-9 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verfahren. In der Tat umfassen sie so viele mögliche Veränderliche, daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße zu unklar und weitläufig gefasst erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar gelten können, nämlich den Inhalt der Ansprüche 3-7.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11205

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |    | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|----|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0960620   | A  | 01-12-1999                    | AU 1979699 A                      | 13-12-1999                    |
|  |    |                               | BR 9910723 A                      | 12-06-2001                    |
|  |    |                               | CN 1237415 A ,C                   | 08-12-1999                    |
|  |    |                               | EP 0960620 A1                     | 01-12-1999                    |
|  |    |                               | WO 9961022 A1                     | 02-12-1999                    |
|  |    |                               | US 2002128293 A1                  | 12-09-2002                    |
|  |    |                               | ZA 9810765 A                      | 06-08-1999                    |
| <hr/>  |    |                               |                                   |                               |
| US 2002012706                                      | A1 | 31-01-2002                    | US 6497905 B1                     | 24-12-2002                    |
|  |    |                               | AU 3900300 A                      | 09-10-2000                    |
|  |    |                               | BR 0009176 A                      | 18-12-2001                    |
|  |    |                               | CA 2362728 A1                     | 28-09-2000                    |
|  |    |                               | JP 2003531099 T                   | 21-10-2003                    |
|  |    |                               | WO 0056726 A1                     | 28-09-2000                    |
|  |    |                               | US 2002037324 A1                  | 28-03-2002                    |
|  |    |                               | CN 1379768 T                      | 13-11-2002                    |
|  |    |                               | EP 1163234 A1                     | 19-12-2001                    |
| <hr/>  |    |                               |                                   |                               |
| GB 1442951   | A  | 21-07-1976                    | DE 2357503 A1                     | 28-05-1975                    |
|  |    |                               | AU 7537774 A                      | 20-05-1976                    |
|  |    |                               | BE 822320 A1                      | 20-05-1975                    |
|  |    |                               | DD 114753 A5                      | 20-08-1975                    |
|  |    |                               | DK 585974 A                       | 14-07-1975                    |
|  |    |                               | FI 327174 A                       | 18-05-1975                    |
|  |    |                               | FR 2251563 A1                     | 13-06-1975                    |
|  |    |                               | JP 50088216 A                     | 15-07-1975                    |
|  |    |                               | NL 7414678 A                      | 21-05-1975                    |
|  |    |                               | NO 744056 A                       | 16-06-1975                    |
|  |    |                               | SE 7414127 A                      | 20-05-1975                    |
|  |    |                               | ZA 7407334 A                      | 31-12-1975                    |
| <hr/>  |    |                               |                                   |                               |
| WO 0178716   | A  | 25-10-2001                    | AU 4684701 A                      | 30-10-2001                    |
|  |    |                               | BR 0110310 A                      | 18-02-2003                    |
|  |    |                               | CA 2407063 A1                     | 25-10-2001                    |
|  |    |                               | EP 1275386 A1                     | 15-01-2003                    |
|  |    |                               | HU 0300429 A2                     | 28-07-2003                    |
|  |    |                               | WO 0178716 A1                     | 25-10-2001                    |
| <hr/>  |    |                               |                                   |                               |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**